Zur Kenntnis der Harmala-Alkaloïde.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Walter Boesler
aus Graudenz.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juli 1910.

Erlangen 1910.
Druck der Univ.-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Referent: Herr Prof. Dr. Otto Fischer.

Dekan: Herr Geh. Hofrat Prof. Dr. Luchs.

Meinem lieben Oheim

Bankdirektor Gustav Thomas

in Dankbarkeit gewidmet.

Theoretischer Teil.

Im Jahre 1837 entdeckte Goebel[1]), Dorpat, ein neues Alkaloïd, das Harmalin, und zwar fand er es in den Samen der Steppenraute, Peganum Harmala L., einer Rutacee, die in Südrussland als lästiges Unkraut in grossen Mengen auftritt. (tatarisch: Zyserlik.) Die Pflanze wurde damals zum Rotfärben benützt, und vielleicht reizte gerade die Aussicht auf eine neue Farbindustrie zur genaueren Erforschung. — Goebel erkannte bereits, dass die Base in den Samentegumenten an Phosphorsäure gebunden ist. Die Gewinnung erfolgte nach gebräuchlichen Methoden. Oxydation führte zum Harmalarot.

Eingehendere Untersuchungen über die basischen Bestandteile der Steppenraute stellte Fritzsche[2]) an. Er fand in den Samen ein zweites Alkaloïd, das Harmin, und erkannte das Harmalin als Dihydroharmin. Seine Analysen berechtigten ihn zur Aufstellung der Summenformeln: $C_{13}H_{14}N_2O$ für Harmalin und $C_{13}H_{12}N_2O$ für Harmin; seine Behauptungen stützte er noch durch Darstellung einer grossen Anzahl von Salzen, Additions- und Substitutionsprodukten.

Umfangreiche Arbeiten über Triphenylmethanderivate führten Otto Fischer[3]) dazu, Beziehungen zwi-

---

1) Anu. 38, 363.

2) Ann. 64, 360 (1848); 68' 351 (1848); 72, 306 (1849). Journ. pr. Ch. 43; 44; 48. Petersb. acad. Bull. 6; 7; 8.

3) Ber. 18, 400 (1885); 22, 637 (1889); 30, 2481 (1897); 38, 329 (1905).

schen synthetisch erhaltenen Farbstoffen und natürlich vorkommenden Pflanzenalkaloïden aufzusuchen. — Ausser Berberin ist nun Harmalin der einzig bekannte basische Pflanzenfarbstoff, dessen Farbstoffnatur sich allerdings deutlicher erst in den Salzen und in der Fluoreszenz ihrer Lösungen zu erkennen gibt. — O. Fischer verbesserte zunächst die Gewinnungsmethoden der Harmalaalkaloïde, revidierte Fritzsches Formeln und sicherte diese noch, indem er aus beiden Basen das Tetrahydroharmin ($C_{13}H_{16}N_2O$) darstellte und Molekulargewichtsbestimmungen ausführte.

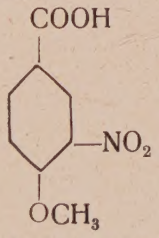
Harmalarot fand er in geringer Menge schon fertig gebildet in den Samen vor. Aus Harmalin erhielt er es durch Erhitzen mit conc. Salzsäure im Rohr, wobei eine Methylgruppe abgespalten wird. Dem Phenolcharakter zufolge nannte er den Farbstoff Harmalol ($C_{12}H_{12}N_2O$). — Harmin in analoger Weise behandelt, gab Harmol ($C_{12}H_{10}N_2O$). Hier gelang es über Aminoharman, das dann der Griess'schen Reaktion unterworfen wurde, den Sauerstoff zu entfernen und zum Harman ($C_{12}H_{10}N_2$) zu kommen.

Harmalin, wie auch Harmin liessen sich durch Jodmethyl und nachfolgende Spaltung mit Baryumhydroxyd in das entsprechende Methylderivat überführen, das sich in beiden Fällen als tertiäre Base erwies. Damit aber waren beide Alkaloïde als sekundäre Basen erkannt.

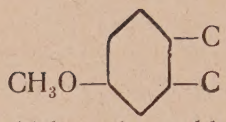
Es wurde nun ein Abbau durch Oxydation versucht, und zwar führten die Beobachtungen am Harmin zu den ausschlaggebenden Resultaten. Das mit Chromsäure und Eisessig zuerst erhaltene Produkt war Harminsäure ($C_{10}H_8N_2O_4$); diese ging beim Schmelzen unter Abspaltung zweier Moleküle CO_2 in das Apoharmin ($C_8H_8N_2$) über. — Damit schien ein gewisser Abschluss erreicht zu sein; denn Apoharmin erwies sich recht un-

geeignet zur weiteren Spaltung. Es ist eine sekundäre Base (Methylapoharmin dargestellt) von grosser Beständigkeit, gibt auch ein Nitroderivat, zeigt also Merkmale, die auf einen Kern im Molekül schliessen lassen. Bei starker Oxydation des Apoharmins mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung entstand Kohlendioxyd, Oxalsäure und Ammoniak.

Die Tatsache, dass auch alle bisher dargestellten Substitutionsprodukte des Harmins bei der Oxydation Harminsäure gaben, berechtigte zu der Folgerung, dass in den Harmalaalkaloïden, ein beständiger Kern C_8N_2 vorhanden ist, der den Oxydationen erheblich Widerstand leistet, während der Rest des Moleküles grössere Unbeständigkeit aufweist. Es ist Otto Fischers Verdienst, auch diesen Teil gefasst und in ihm einen Benzolkern erkannt zu haben, und zwar wurden diese Aufklärungen bei Oxydation von Harmalin mit Salpetersäure erzielt. Fischer gewann hierbei ein bei 189° schmelzendes Produkt, das sich bei eingehender Untersuchung als die von Salkowski studierte Nitranissäure erwies, die folgende Konstitution besitzt:



Damit war jedoch sichergestellt, dass ein Benzolkern vorliegt, an den in Para-Stellung zu einem Methoxyl ein achtes C-Atom gebunden ist. Die Stellung eines neunten C-Atoms ergibt sich aus der Kenntnis der Harminsäure, die zwei benachbarte Carboxylgruppen enthalten muss, sodass dem bisher bekannten Teil des Harmalinmoleküles wahrscheinlich die folgende Formel zukommt:



Um auf dem bisher eingeschlagenen Wege weiterzuarbeiten, war es notwendig, Harminsäure und Apoharmin genauer zu studieren und womöglich deren Struktur aufzuklären, zumal in ihnen beide Stickstoffatome enthalten sind, die vielleicht gerade durch eigenartige Bindungen des Moleküls so beständig machen. O. Fischer[1]) hat diese Untersuchungen zusammen mit Chr. Buck ausgeführt. Es wurde ein Zwischenglied, die Apoharmincarbonsäure, gefunden, die beim Erhitzen mit conc. Salzsäure aus Harminsäure nach folgender Gleichung entsteht:

$$C_{10}H_8N_2O_4 = C_9H_8N_2O_2 + CO_2$$

Das Produkt zeigte wie Harminsäure und Apoharmin grosse Beständigkeit. Beim Einführen von Methyl erhöhte sich die Basizität.

Bemerkenswert ist die Rolle der zwei Wasserstoff-Atome, die Harmalin zu einem, wenn auch nur schwachen Farbstoff machen, während Harmin eine vollständig farblose Substanz ist.

Von Herrn Professor Dr. Otto Fischer wurde mir die Aufgabe zu teil, Harmalin auf seine Reaktionsfähigkeit gegenüber Diazoniumsalzen zu untersuchen, ferner Methylharmalin auf einem anderen Wege darzustellen, durch Reduktion von Harmalin resp. Dihydroharmalin einen Abbau des Moleküls herbeizuführen, schliesslich die Bildung von Nitroharmalin zu studieren und durch Oxydationen die schon früh erkannten Zusammenhänge zwischen Harmalin und Harmin weiter zu erläutern, eventuell neue Einblicke in die Struktur der Basen zu bekommen.

Um Harmalin mit Diazoniumsalzen zu kuppeln, löste

1) Ber. 38, 329 (1905).

ich das Alkaloïd in Pyridin und setzte die Diazolösung unter Kühlung und starkem Schütteln hinzu. Die beim Verdünnen mit Wasser abgeschiedenen roten Farbstoffe liessen sich meist aus einem Benzol-Ligroïngemisch gut umkrystallisieren. Später änderte ich das Verfahren ab, weil die Ausbeute sehr zu wünschen übrig liess. Das Alkaloïd wurde als essigsaures Salz in Lösung gebracht; denn die verhältnismässig grossen Mengen Pyridin verhinderten die Abscheidung des Reaktionsproduktes sehr; ein geringer Zusatz jedoch schien die Bildung des Farbstoffes zu beschleunigen. Es erwies sich ferner als zweckmässig, während des Kuppelungsprozesses zwischen Zimmertemperatur und Eiskühlung abzuwechseln. Zum Abstumpfen überschüssiger Salzsäure wurde Natriumacetat verwendet.

Diazotiert und dann mit Harmalin gekuppelt wurden der Reihe nach: p-Toluïdin, Anilin, p-Cl-anilin, p-Br-anilin, Nitramin. Besonders gut liessen sich die halogensubstituierten Produkte abscheiden, weil sie schwerer löslich und beständiger sind. Der mit Nitramin hergestellte Farbstoff war fast vollständig verharzt. Ueberhaupt neigen alle Verbindungen dieser Art zur Zersetzung trotz des meist erst um 180° liegenden Schmelzpunktes. Aeusserlich sehen die Harmalinfarbstoffe sich sehr ähnlich; es sind feine rote Nädelchen verschiedener Farbintensität, die nur wenig voneinander abweichende Löslichkeitsverhältnisse zeigen. Die Analysen ergaben, dass in allen Fällen zwei Moleküle des Diazoniumsalzes mit einem Molekül Harmalin in Reaktion getreten waren, mithin der Vorgang beispielsweise beim Toluïdin folgendermassen zu formulieren ist:

$$C_{13}H_{14}N_2O + 2C_6H_4(CH_3)N_2Cl =$$
$$C_{13}H_{12}N_2O(C_6H_4(CH_3)N_2)_2 + 2HCl$$

Ueber die Art der Bindung lassen sich erst Aussagen

machen, wenn die Kenntnis über den Bau des Harmalinmoleküles weiter fortgeschritten, vor allem die Stellung der Stickstoffatome fixiert ist.

Erwähnt sei noch, dass die Salze der Farbbasen meist gut ausgebildet sind und sich durch Schwerlöslichkeit auszeichnen.

Die Färbekraft der Harmalinfarbstoffe ist nur gering; sie haften zwar fest auf der Faser (Wolle, Seide, Leinen); doch gibt das matte Braunrot keine besonders schönen Farbentöne.

Es wurden Versuche gemacht, durch Reduktion der Farbstoffe mit Natriumhydrosulfit zum Aminoharmalin zu gelangen. Bei Verwendung des Bistoluazoharmalins trat der charakteristische Geruch des p-Toluïdins auf, als alkalisch gemacht wurde. In dem entstandenen Niederschlage schien auch eine starke Base enthalten zu sein, die in Aether fast unlöslich war; jedoch gelang die Reindarstellung nicht, vielleicht infolge grosser Unbeständigkeit des Produktes.

Die Kuppelungsreaktion wurde auch mit dem zuerst von O. Fischer dargestellten Methylharmalin[1]) vorgenommen. Entsprechend der sehr grossen Zersetzlichkeit dieses Stoffes verschmierten oder verharzten die Farbstoffe regelmässig, sodass aus Mangel an reinem Analysenmaterial die Frage nicht entschieden werden konnte, ob ein oder zwei Moleküle Diazoniumsalz in Reaktion getreten waren.

Die Schwierigkeiten bei der Herstellung von Methylharmalin, besonders der Reinigung, führten zu Versuchen, auf anderem Wege eine Darstellung zu bewirken. Erhitzen von salzsaurem Harmalin mit Methylalkohol im Rohr bei Temperaturen von 110°, 130°, 150° führten ebensowenig zum Ziel, wie Behandlung des Harmalins

1) Ber. 30, 2484 (1897).

mit Dimethylsulfat. Die Mengen des entstandenen Methylharmalins waren verschwindend klein.

Die Spaltung des jodwasserstoffsauren Salzes ging nicht immer glatt von statten; daher stellte ich Methylharmalin über das bromwasserstoffsaure Salz dar. Wegen des niedrigen Siedepunktes von Methylbromid ($+4^0$) ist beim Einbringen in die Harmalinlösung Kühlung geboten, und das Erhitzen unter Druck ist nicht zu lange erforderlich. Brommethylharmalin lässt sich gut aus verdünntem Alkohol umkrystallisieren und bildet gelbe Nädelchen in büscheliger Anordnung. Es setzt sich viel leichter um, als die entspr. Jodverbindung, so mit KNO_3, KJ, Natriumpikrat; demgemäss erfolgt auch die Spaltung durch Baryumhydroxyd erheblich rascher.

Frühere Versuche einer Reduktion von Harmalin wurden wieder aufgenommen, und zwar erhitzte ich das Alkaloïd mit HJ und etwas amorphem Phosphor im Rohr bei verschiedenen Temperaturen. Jodmethyl entwich beim Oeffnen, und das Reaktionsprodukt roch intensiv ichthyolartig. Mit Aether liess sich ein braunes Oel von schierlingsartigem Geruch extrahieren. Bei der Wasserdampfdestillation der alkalisch gemachten Lösung entwickelte sich hauptsächlich NH_3, doch gingen auch geringe Mengen des oben erwähnten Oeles über. — Auch Reduktionsversuche mit Dihydroharmalin [1]) ergaben nicht bessere Resultate. Hierbei wurde das schierlingsartig riechende Oel mit warmem Benzol extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels entwickelte der Rückstand, mit HCl übergossen, Knoblauchgeruch. Für genauere Untersuchungen waren die Mengen zu gering.

Die Einwirkung von Salpetersäure auf Harmalin bietet interessante Hinweise auf den Bau des Moleküls; da sich gewisse Oxydationen neben der Hauptreaktion, d. i. der Bildung von Nitroharmalin, vollziehen. Was

1) O. Fischer, Ber. 22, 638 (1889).

dieses betrifft, so war es Fritzsche, der zuerst Darstellungsmethoden dafür angab.[1]) Anfangs arbeitete er mit einem Zusatz von Alkohol zur Salpetersäure, erwähnt aber noch später, als er sich lediglich einer Säure vom Spez. Gew. 1,4 bediente, Bildung von harzigen Produkten, die einer Reinigung über das HCl-Salz bedurften. O. Fischer hat gleichfalls Verbesserungen der Methode getroffen und ich gelangte bei Anwendung von HNO_3 geringerer Konzentration (sp. G. 1,15) zu guten Resultaten. Der Prozess vollzieht sich jedenfalls so, dass zunächst salpetersaures Harmalin gebildet wird, das unter Austritt von H_2O in das Nitroprodukt übergeht:

$$C_{13}H_{14}N_2O.HNO_3 \rightarrow C_{13}H_{13}(NO_2)N_2O + H_2O$$

Die freie Base lässt sich aus der wässerigen Lösung des Nitrates mit NH_3 gut abscheiden und durch Krystallisieren aus Benzol mit geringem Zusatz von Methylalkohol reinigen.

Bei Untersuchung der Mutterlaugen wurden einige neue Beobachtungen gemacht. Nach Entfernung gelatinös ausgefallener Polynitroprodukte schieden sich aus der angesäuerten Lösung gelbe verfilzte Krusten ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser durch den Zersetzungspunkt 250° und das Auftreten von CO_2 als die von O. Fischer und Chr. Buck[2]) beschriebene Nitroapoharmincarbonsäure erkannt wurden. Beim Ausäthern des Filtrates und nach Reinigung des nach Verdampfen des Aethers bleibenden Rückstandes, bekam ich die von O. Fischer[3]) bereits in ähnlicher Weise erhaltene Nitranissäure. (F. P. 189°.) Nun versuchte ich Oxydationen des Nitroharmalins mit Salpetersäure und Kalipermanganat. In beiden Fällen gelangte ich zum Nitroharmin. Weiter oxydierte Produkte liessen sich nicht

1) Annal. 68, 355; 72, 306.

2) O. Fischer u. Ch. Buck. Ber. 38, 331 (1905).

3) O. Fischer. Festschrift 1901. S. 14.

isolieren. Bei der Oxydation mit Permanganat schlug sich die Hauptmenge des Nitroharmins mit dem Braunstein nieder.

Demnach wäre der Oxydationsprozess, wie er sich bei Anwendung von HNO_3 vollzieht, unter Berücksichtigung der früheren Arbeiten durch folgende Reihe zu erläutern:

Harmalin → Nitroharmalin → Nitroharmin ↗ Nitro-
↘ Nitro-
apoharmincarbonsäure → Nitropoharmin
nissäure.

Die anfangs stehenden Glieder bilden natürlich gleich das salpetersaure Salz, Nitroapoharmincarbonsäure bewahrt jedoch seine Mittelstellung zwischen Säuren und Basen.

Also kann bei dem Oxydationsprozess das Harmalinmolekül in zweierlei Weise angegriffen werden, wobei der Eintritt von Nitrogruppen jedenfalls eine grosse Rolle spielt. In der Hauptsache wird sich die Beständigkeit von Harminsäure, Apoharmincarbonsäure und Apoharmin bewähren und nur in geringer Menge wird Nitranissäure entstehen. Man dürfte bei Verwendung anderer Oxydationsmittel Methoxyphtalsäure zu erwarten haben; doch glückte dies bisher nicht. Es scheint demnach nur die Nitrogruppe zu sein, die überhaupt eine Isolierung des Nitranissäurekomplexes ermöglicht, und die Ansicht O. Fischers, dass eine vorübergehend gebildete Methoxynitrophtalsäure sofort CO_2 verliert, ist noch immer die beste Erklärung des Vorganges. — Ein negativ ausgefallener Oxydationsversuch mit Acetyldihydroharmalin verfolgte auch nur den Zweck, ein der Nitranissäure ähnlich gebautes Produkt zu erhalten, wobei jedoch anstelle der Nitrogruppe der Acetylrest festigen sollte. Benzoylharmalin wäre noch geeigneter, doch gelang dessen Darstellung noch nicht in befriedigender Weise.

Nitroharmalin liefert bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid eine sehr schön krystallisierende Acetylverbindung von goldglänzendem Aussehen. (F. P. 181°.) Sonderbarerweise entsteht in geringerer Menge noch eine heller gefärbte Substanz, die um 52° höher schmilzt und in Holzgeist fast unlöslich ist. Der Stickstoffgehalt stimmt in beiden Stoffen ziemlich überein; beide lösen sich auch in concentrierter Salzsäure.

Auch eine Benzoylverbindung des Nitroharmalins wurde dargestellt; als Lösungsmittel für Nitroharmalin erwies sich Pyridin brauchbar. Das körnig-krystalline Produkt liess sich von anhaftender Benzoesäure durch Aether reinigen.

Nach misslungenen Versuchen einer Oxydation des Acetyl-dihydro-harmalins mit Chromsäure, prüfte ich, ob man durch Sonnenlicht eine Oxydation von Harmalin zu Harmin bewirken könne, wie O. Fischers Beobachtungen[1]) es wahrscheinlich gemacht hatten. Verdünnte Lösungen des Alkaloïds blieben nach tagelanger Belichtung unverändert; die Auflösung in conc. Schwefelsäure jedoch gab beim Verdünnen mit Alkohol prächtig himmelblaue Fluoreszenz; ein voluminöser Niederschlag schied sich ab. Das Produkt bildete sich übrigens auch nach einiger Zeit im Dunkeln und lässt sich aus sehr viel Wasser umkrystallisieren. Es war eine Harmalinsulfonsäure ihrem ganzen Verhalten nach. Aehnlich der Apoharmincarbonsäure nimmt sie eine Mittelstellung zwischen Basen und Säuren ein, worauf die Unbeständigkeit ihres Ammoniumsalzes schliessen lässt. Die Alkalisalze sind wie auch das Baryumsalz ziemlich leichtlöslich. Bei der Alkalischmelze der Harmalinsulfonsäure tritt weitgehende Zersetzung unter Entwicklung von SO_2 ein. Trocken erhitzt verkohlt sie unter Bildung knoblauchartig riechender Dämpfe und

1) O. Fischer. Festschrift 1901, S. 11.

Abscheidung weissen Sublimates, das mit HCl in alkoholischer Lösung die violettblaue Harminfluoreszenz gibt.

Aus oben erwähnten Gründen war es geboten, Harmalin in verschiedener Weise mit Oxydationsmitteln zu behandeln. — Quecksilberoxyd wirkte auf die in Xylol gelöste Base nach mehrstündigem Erhitzen nicht ein; auch Merkuriacetat versagte vollständig, als ich es mit essigsaurem Harmalin in alkoholischer Lösung kochte. Mit Natriumchromat jedoch liess sich die Ueberführung in Harmin recht gut bewerkstelligen. Zunächst bildet sich schwerlösliches chromsaures Harmalin, das abfiltriert und gelinde mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Lösung erwärmt wird. Beim Einfiltrieren in überschüssiges Ammoniak fällt Harmin bereits in ziemlicher Reinheit. Wegen des glatten Verlaufs der Oxydation (70% Ausbeute) ist diese Darstellung vielleicht der bisher gebräuchlichen vorzuziehen.

Schliesslich wurde noch die Darstellung des Acetylharmalins und der Base $C_{15}H_{18}N_2O_3$ studiert, wobei einige Aenderungen sich als vorteilhaft erwiesen. Das Acetylharmalin liess sich recht gut durch Behandeln von sehr fein gepulvertem Harmalin mit frischem Essigsäureanhydrid erhalten. Ein zu starkes Erhitzen muss auch hier streng vermieden werden. Die merkwürdige, von O. Fischer gefundene Umwandlung des Acetylharmalins in die Base $C_{15}H_{18}N_2O_3$ lässt sich ohne Alkoholzusatz bereits durch Essigsäure bewerkstelligen. Zweckmässiger noch ist es, mit verdünnter Salzsäure zu arbeiten, wobei die Harzbildung fast ganz vermieden wird.

Eine Molekulargewichtsbestimmung nach Beckmann ergab, dass die Molekulgrösse der einfachen Formel $C_{15}H_{18}N_2O_3$ entspricht.

Praktischer Teil.

Azoverbindungen des Harmalins.

Darstellung von Bis-tolu-azo-harmalin.

Es wurden 5 g p-Toluidin in etwa 15 g conc. Salzsäure gelöst und nach Zusatz von Wasser unter Abkühlung mit 3,6 g Natriumnitrit genau diazotiert.

Das zur Verwendung kommende Harmalin war nach O. Fischers Angaben aus einer Benzol-Alkoholmischung umkrystallisiert. 5 g des reinen Alkaloïds pulverisierte ich fein und löste sie in 140 g Pyridin. Um bei der nun folgenden Abkühlung in Eiswasser eine vorzeitige Ausscheidung zu verhüten, wurde noch etwas Alkohol zugegeben.

In kleinen Portionen mischte ich nun die Diazolösung unter die Harmalinlösung, wobei jedesmal starke Rotfärbung eintrat, und liess die Flüssigkeit 40 Minuten in Eiswasser stehen. Dann verdünnte ich langsam mit ca. 1 L. kalten Wassers, schüttelte gut durch und kühlte durch Hineinwerfen von Eisstückchen. Es schied sich ein roter flockiger Niederschlag ab, der auf der Nutsche gesammelt und dann bei Wasserbadtemperatur getrocknet wurde.

Das so erhaltene Rohprodukt löste sich gut in Benzol, Alkohol, Methylalkohol, etwas schwerer in Ligroïn, Aether, Petroläther. Zum Umkrystallisieren wählte ich Benzol mit einem Zusatz von Ligroïn. Aus der zweiten Krystallisation erzielte ich feine, rotbraune, verfilzte Nä-

delchen, die bei 178° sinterten und sich bei 183° zersetzten.

Analyse: 0,1445 g Substanz gaben 17,2 ccm N bei 18° C und 740 mm Druck.

Gefunden: 18,64% N.

Berechnet für 1 Mol. Harmalin + 2 Mol. Diazotoluol, $C_{13}H_{12}N_2O(C_6H_4(CH_3)N_2)_2$ 18,6% N.

Eine zweite Analyse gab das nämliche Resultat: 18,64% N.

C-H Bestimmung:

0,1588 g angew. Substanz = 0,0826 g H_2O
0,4194 g CO_2.

	Ber.:	Gef.:
C.:	72,0 %	72,0%
H.:	5,77%	5,8%

Die Salze des Bis-tolu-azo-harmalins sind sehr schwerlöslich. Es wurden dargestellt: Nitrat, Sulfat, Chlorid. Das salzsaure Salz lässt sich aus Alkohol unter Zusatz von etwas alkoholischer HCl umkristallisieren und bildet dann derbe, grosse, graphitglänzende Prismen, die zerrieben ein rotbraunes Pulver liefern.

Darstellung von Bis-benzol-azo-harmalin.

Die Analysen des Bis-tolu-azoharmalins ergaben, dass mit einem Mol. Harmalin 2 Mol. Diazoniumsalz in Reaktion getreten waren. Zur Nachprüfung schien der Versuch geeignet, Homologe mit der gleichen chromophoren Gruppe und Harmalin zu kuppeln, um zu ähnlichen Farbstoffen zu gelangen.

0,87 g Anilin wurden in üblicher Weise diazotiert und zu einer Lösung von 1 g Harmalin in der erforderlichen Menge Pyridin gegeben. Die Mischung unter guter Kühlung mit Eiswasser und unter häufigem Schütteln etwa eine Stunde sich selbst überlassen, schied beim Verdünnen mit gekühltem Wasser hellrote Flocken ab, die

auf der Nutsche gesammelt und bis zum Verschwinden des Pyridingeruches mit Wasser gewaschen wurden. Nach dem Trocknen betrug das Gewicht des Rohproduktes 1,5 g (65% der theoret. Ausbeute).

Wie der oben beschriebene Farbstoff, war auch das Bis-benzol-azo-harmalin vollkommen unlöslich in Wasser; Alkohol, Holzgeist, Benzol jedoch nahmen reichliche Mengen auf. Das Umkristallisieren wurde aus einer Mischung von Benzol und Methylalkohol vorgenommen. So erhielt ich schön karminrote, filzig zusammenhängende Nadelbüschelchen vom F. P. 180° (sintern bei 178°).

Analyse: 0,1604 Substanz gaben 29,4 ccm N bei 18,5° C und 731 mm Druck.

Ber. für $C_{13}H_{12}N_2O(C_6H_5N_2)_2$ Gef.

19,71 % N 19,99 % N.

Bei der Verbrennung nach gewöhnlicher Methode im Schiffchen explodierte die Substanz. Daher wurde die Analyse im Bajonettrohr ausgeführt.

Angew. Subst. 0,1715 = 0,0842 g H_2O

0,4465 g CO_2.

	Ber.:	Gef.:
C.:	71,09%	71,00%
H:	5,21%	5,46%

Darstellung von Bis-chlor-benzol-azo-harmalin.

3 g Harmalin wurden in etwa 100 g Pyridin heiss gelöst; diese Lösung stellte ich nach Zusatz von etwas Alkohol in Eiswasser zur Abkühlung.

Anderseits löste ich 3,6 g p-Cl-Anilin in 7,7 g conc. Salzsäure, verdünnte mit 100 ccm Wasser und diazotierte mit 2 g $NaNO_2$.

Beim vorsichtigen, langsamen Eintragen der Diazolösung in die alkaloïdhaltige Flüssigkeit trat starke Rotfärbung auf. Nach einer Stunde etwa, während der oft

geschüttelt und gut gekühlt wurde, verdünnte ich nach und nach mit H_2O und gab Eis zur Kühlung hinzu. Der sich in Flocken abscheidende rote Farbstoff wurde abgesaugt, gut mit kaltem Wasser gewaschen und zuerst auf dem Wasserbade, dann über conc. H_2SO_4 im Exsiccator getrocknet.

Zum Umkristallisieren wurde zunächst Benzol mit einem Zusatz von Petroläther angewandt, wobei ich dichte Kristallaggregate erhielt. Unter dem Mikroskope liessen sich dunkle Büschel und feine hellere Nadeln unterscheiden. Das legte die Vermutung nahe, es seien zwei verschiedene Stoffe entstanden. Eine Scheidung zu bewirken, wurde nach vorangehenden Lösungsversuchen die Substanz mit Methylalkohol ausgekocht. Aus dieser Lösung kristallisierte das hellere Produkt; der Rest wurde aus Benzol kristallisiert. So erhielt ich die verschieden aussehenden Stoffe in verhältnismässig reinem Zustande. Die Untersuchung ergab jedoch für beide Substanzen den F. P. 185° (sintern bei 183°); beide enthielten auch Chlor; eine Verschiedenartigkeit der chemischen Zusammensetzung lag also nicht vor.

Auf $C_{13}H_{12}N_2O(C_6H_4N_2Cl)_2$ berechnet ergab die Analyse folgende Werte:

Cl-Bestimmung:

0,1905 g Substanz gaben 0,1102 g AgCl.

Ber.:	Gef.:
14,4%	14,3%.

N-Bestimmung:

0,1975 g Substanz gaben 29,6 ccm N bei 18,5° C und 737 mm Druck.

Ber.:	Gef.:
17,15%	16,87%.

Darstellung von Bis-brom-benzol-azo-harmalin.

1,6 g p-Brom-anilin wurden in 7 g conc. HCl unter Zusatz von Wasser gelöst und mit 1 g $NaNO_2$ bei Eis-

kühlung diazotiert. Diese Flüssigkeit in eine gekühlte Lösung von 1 g Harmalin in etwa 40 g Pyridin nach und nach eingegossen, gab Rotfärbung und sonderte nach längerem Schütteln und Zusatz von viel Wasser rote Flocken ab. Das abgesaugte Reaktionsprodukt wurde mit kaltem Wasser gewaschen, bis der Pyridingeruch verschwunden war.

Der so erhaltene Farbstoff löste sich am besten in Alkohol und in Benzol. Durch Umkristallisieren aus beiden Lösungsmitteln erhielt ich kleine Nadeln; doch schien das aus Alkohol gewonnene Produkt heller und besser ausgebildet. Der F. P. lag bei 203° (sintern bei 199°).

Auf $C_{12}H_{12}N_2O(C_6H_4N_2Br)_2$ berechnet ergaben die Analysen:

Br-Bestimmung:

0,1668 g Substanz gaben 0,0457 g AgBr.

Ber.:	Gef.:
27,57%	27,46%.

N-Bestimmung:

0,1698 g Substanz gaben 21,9 ccm N bei 19° C und 746 mm Druck.

Ber.:	Gef.:
14,48%	14,79%.

Die Analysen aller dargestellten Farbstoffe hatten ergeben, dass 2 Mol. des Diazoniumsalzes mit 1 Mol. Harmalin in Reaktion getreten waren. Ein besonderes Kennzeichen der beiden halogenhaltigen wurde in der geringeren Löslichkeit gefunden, sodass die Abscheidung z. B. schon aus der wässerig-pyridinhaltigen Flüssigkeit besser von statten ging.

Darstellung von Bis-tolu-azo-harmalin (mit Abänderungen).

Bei der oben beschriebenen Darstellungsweise der Harmalinfarbstoffe liess die Ausbeute oft zu wünschen

übrig. Da nun die Mutterlaugen noch sehr stark gefärbt waren, ohne dass sich der Farbstoff daraus in gewinnbringender Weise abscheiden liess, schien die grosse Menge des verwendeten Pyridins daran schuld zu sein. Nach mehrfachen Versuchen mit möglichst wenig Pyridin arbeitete ich schliesslich mit folgenden Abänderungen:

Zur Darstellung des Bis-tolu-azo-harmalins wurden 1 g Harmalin in etwas Essigsäure gelöst und Wasser zum Verdünnen hinzugegeben. Eine Kühlung mit Eis unterliess ich dabei ganz. Die Diazolösung wurde wie üblich aus 1 g p-Toluïdin, 0,71 g $NaNO_2$ und 2,55 g HCl hergestellt und zu dem essigsauren Harmalin gegeben, ohne weiterhin zu kühlen. Die Flüssigkeit blieb hellgelb und blank. Nun fügte ich allmählich tropfenweise verdünntes Pyridin hinzu, worauf die Farbe dunkler wurde. Nach starkem, länger andauernden Schütteln war die Flüssigkeit trüb-undurchsichtig und rot geworden. Sobald der Pyridingeruch nicht mehr verschwand, hörte ich mit dem Zusatz von Pyridin auf. Nach zweistündigem Stehen in Wasser konnten die ersten Flocken abgenutscht werden. Durch Zugabe von Natriumacetat wurde aus dem Filtrat schliesslich der Rest gefällt. Die beim Filtrieren nun ablaufende Flüssigkeit war hell und klar.

Das Rohprodukt, eine dunkelrote, bröckliche Masse, wog nach dem Trocknen in der Wärme 1,9 g. — Das Umkristallisieren geschah wie zuvor aus Benzol-Ligroïn. Ein Teil blieb ungelöst und zeigte nach dem Trocknen F. P. 206°, während das in Lösung gegangene nach einer zweiten Kristallisation den richtigen F. P. 182° aufwies. Für weitere Verbesserungen der Kuppelungsmethode war die Beobachtung wichtig, dass mit Natriumacetat allein, ohne Pyridin, die Reaktion in Gang gebracht werden konnte.

Darstellung des Bis-brom-benzol-azo-Harmalins (mit Verbesserungen).

Bei allen vorangegangenen Versuchen war ein Teil der Substanzen verharzt. Dadurch erschwerte sich eine Reinigung lediglich durch Kristallisieren. Fast reine Produkte schieden beim Lösen wieder dunkle, harzige Massen ab. Es wurden Versuche gemacht, zunächst durch Zugabe von HCl das salzsaure Salz zu bilden, dieses mit Aether abzuscheiden und dann mit NH_3 die Farbbase abzuspalten. Doch hierbei trat regelmässig wieder Verschmierung ein.

Die Natriumacetat-Methode hatte schon die Ausbeute verbessert; es war freilich auch noch ein harzhaltiges, nicht aber wie früher ein teilweise verschmiertes Produkt erhalten worden. Bei einer Abänderung hatte ich zu berücksichtigen, dass 1) bei zu niedriger Temperatur die Kuppelung sehr erschwert wird, 2) gewöhnliche Zimmertemperatur die Harzbildung sehr befördert. Zufriedenstellende Resultate erhielt ich beim Arbeiten nach folgenden Angaben:

4,82 g p-Br-anilin wurden mit 2 g $NaNO_2$ in HCl-saurer Lösung diazotiert und dann in eine gekühlte Lösung von 3 g Harmalin in verdünnter Essigsäure eingetragen. Darauf setzte ich Pyridin hinzu bis der Geruch nicht mehr verschwand. Nach und nach sättigte ich die Flüssigkeit mit Natriumacetat, hielt sie jedoch durch zeitweises Hineinstellen in Eiswasser kühl. Nach längerem starken Schütteln trat Bildung kleiner Flocken in der trübroten Flüssigkeit auf. Nun kühlte ich wieder öfter in Eiswasser. Nach 2 Stunden wurde abfiltriert und gewaschen. Das Filtrat, noch mehr mit Natriumacetat gesättigt, schied weiter Farbstoff ab, der wegen der Feinheit des Niederschlages in mehreren Teilen auf Nutschen gesammelt wurde. Der letzte Rest liess sich durch NaCl fällen.

Von den früher dargestellten Farbstoffen zeichnete sich das so erhaltene Rohprodukt durch hellere Farbe aus.

Ein längeres Erwärmen vertragen die Harmalinfarbstoffe nicht; Dunkelfärbung und damit Verharzung tritt oft schon weit unterhalb des F. P. ein.

Kuppelung von p-Nitrodiazoniumchlorid mit Harmalin

1,27 g Nitramin wurden fein zerrieben, mit 4 g HCl und etwa 100 g H_2O in Lösung gebracht und dann mit 0,68 g $NaNO_2$ diazotiert. Gegen Ende der Operation schied sich ein feines gelbes Produkt ab, das jedoch leicht durch Schütteln in guter Verteilung gehalten werden konnte. Diese Flüssigkeit wurde in eine gut gekühlte Lösung von 1 g Harmalin in verdünnter Essigsäure eingetragen. Dann gab ich zum Abstumpfen überschüssiger HCl festes Natriumacetat hinzu und schüttelte längere Zeit. Zwar hatten sich die Ausscheidungen der Diazolösung wieder gelöst, es trat schmutzigbraune Färbung ein, jedoch schien die Kuppelung nicht in gewünschter Weise vor sich zu gehen. Durch Zusatz von etwas Pyridin beförderte ich die Bildung kleiner dunkler Flocken. Nach zweistündigem Stehen in kaltem Wasser fluoreszierte die Flüssigkeit noch deutlich (unverändertes Harmalin). Nun bewegte ich die Mischung noch unter Kühlung 1½ Stunden mit dem Rührwerk und nutschte schliesslich die schwarzroten Flocken ab.

Der entstandene Farbstoff löste sich mit dunkelroter Farbe in conc. HCl, H_2SO_4, Eisessig. Benzol, Ligroïn, Alkohol, Chloroform lösten nur teilweise mit gelbroter bis roter Farbe. Am ehesten schien Toluol für eine Reinigung in Frage zu kommen. Doch schied die schön kirschrote Lösung auch nur ein amorphes, jedenfalls verharztes Produkt ab, das für eine Analyse untauglich erschien.

Kuppelung von Diazoniumsalzen mit Methylharmalin.

Es wurde der Versuch gemacht, Diazotoluol mit Methylharmalin zu kuppeln. Bei Anwendung der zuerst beschriebenen Methode (Lösen des Alkaloïds in Pyridin u. s. w.) resultierten nur gänzlich verschmierte Massen. Da nun die halogensubstituierten Produkte schwerer löslich und darum besser isolierbar sind, wurde eine Kuppelung mit p-Bromanilin in folgender Weise vorgenommen:

1,5 g p-Bromanilin diazotierte ich mit 0,6 g $NaNO_2$ in salzsaurer Lösung und gab die Flüssigkeit zu 1 g Methylharmalin, das sich in essigsaurer Lösung befand. Langsam ging die gelbe Farbe in Rot über. Durch Zusatz von viel Natriumacetat wurde die Flüssigkeit dunkler und trübte sich nach starkem Schütteln. Die Abscheidung des Farbstoffes wurde durch Pyridinzugabe befördert. Nach zweistündigem Stehen in kaltem Wasser filtrierte ich ab und wusch gut mit Wasser. Nach dem Trocknen zeigte das Produkt stark dunkelrote, fast schwarze Farbe. Ausbeute: 2,5 g.

Der Farbstoff löste sich leicht in Chloroform, Aceton, Alkohol, Benzol, Toluol, Pyridin, Methylalkohol, schwerer in Aether, Ligroïn, Petroläther. Mit Essigsäure wurde in der Wärme Lösung erzielt; beim Erkalten trat starke Trübung ein. Mit HCl, H_2SO_4 verschmierte das Produkt.

Kristalle erhielt ich aus Benzol-Ligroïn, besser noch Alkohol-Ligroïn; jedoch nur vereinzelt bei Reagensglasversuchen. Bei grösseren Portionen zeigte die stete Neigung zum Verschmieren, dass die Hauptmenge des Farbstoffes verharzt war. Für eine Analyse war nicht genug reines Material vorhanden.

Reduktion eines Harmalinfarbstoffes.

1 g Bistoluazoharmalin wurde in Alkohol heiss gelöst. Dazu gab ich unter Erwärmen auf dem Wasserbade langsam eine wässerige Lösung von Natriumhydrosulfit

hinzu. Die rote Flüssigkeit hellte sich auf, wurde schliesslich gelb und etwas trübe. Als keine wesentliche Abnahme der Färbung zu bemerken war, setzte ich Wasser hinzu und trieb den Alkohol durch Wasserdampf ab. Das Filtrat machte ich dann vorsichtig mit Natronlauge alkalisch, wobei Geruch nach p-Toluïdin auftrat. Das p-Toluïdin wurde durch Ausäthern entfernt.

Das Reduktionsprodukt löste sich kaum in Aether. Die mit NaCl übersättigte Lösung scheidet einen gelben Niederschlag ab, der eine starke Base enthält. Mit HCl wird leicht Lösung erzielt. Mit Platinchlorid entsteht ein schön kristallisierendes Doppelsalz. Die Base scheint gegen Säuren und Alkalien nicht sehr beständig zu sein.

Zur Kenntnis des Methylharmalins.

Darstellung von Brommethylharmalin.

O. Fischer hatte Methylharmalin zuerst aus dem jodwasserstoffsauren Salz gewonnen, das er durch Erhitzen einer methylalkoholischen Lösung von Harmalin mit Jodmethyl erhielt. Gelegentlich einer Darstellung dieses im ersten Teil meiner Arbeit verwendeten Präparates wurde beobachtet, dass der Prozess unter Umständen mit Schwierigkeiten verknüpft ist. Das prächtig kristallisierende Salz neigte leicht zum Verharzen; und zwar scheint die Temperatur bei den Vorgängen hier eine grosse Rolle zu spielen. Ferner liess sich die freie Base durchaus nicht so leicht mit Baryumhydroxyd abspalten und schliesslich erwies sich Methylharmalin selbst als eine sehr zersetzliche Substanz.

Es wurde nun eine Darstellung des Methylharmalins mit Hilfe von Brommethyl versucht, um zu sehen ob das bromwasserstoffsaure Salz leichter in die freie Base überzuführen ist.

Zu diesem Zwecke wurden 5 g Harmalin in 150 g Methylalkohol unter Erwärmen gelöst. Die gut gekühlte Flüssigkeit versetzte ich dann mit 7 g Brommethyl ($1^1/_2$ Mol.), das vorher längere Zeit in Eis gestanden hatte; es trat sofort eine Verstärkung der gelben Farbe ein. Unter Druck blieb das Gemisch nun bis zum nächsten Tage stehen. Da sich nur etwas Harmalin abgeschieden hatte, wurde vorsichtig etwa zwei Stunden lang erwärmt, wobei die Färbung noch dunkler wurde. Nach dem Abdestillieren der Hälfte des Methylalkohols überliess ich das Präparat wieder sich selbst, und nach einiger Zeit kristallisierten büschelförmig vereinigte Nadeln aus, die abfiltriert wurden. Es waren etwas über 3 g. Die weiterhin aus den Mutterlaugen erhaltenen 3 g wiesen Verunreinigung mit Harmalin auf. Eine Trennung liess sich durch Digestion mit Wasser und darauf folgendes Filtrieren in der Kälte ermöglichen, wobei die Bromverbindung in Lösung geht.

Das gleich in reinerem Zustande erhaltene Salz bildete Nädelchen von sattgelber Farbe, die sehr gut in Wasser löslich waren. Die Zersetzlichkeit gegenüber Alkalien war nicht so gross, wie man erwarten sollte; denn Natriumcarbonat und Ammoniak gaben keine Fällung, Kalilauge jedoch sofort. Nach mehrstündigem Stehen gab jedoch auch die NH_3-haltige Flüssigkeit an Aether etwas ab. Beim Verdunsten des Lösungsmittels blieben die charakteristischen hellen Blättchen des Methylharmalins. — Das Umkristallisieren der Bromverbindung gelingt gut aus verdünntem Alkohol; schon beim Erkalten erfolgt reichlich Abscheidung. Im Schmelzröhrchen erhitzt, tritt bei 240^0 Dunkelfärbung ein; die Substanz zersetzt sich bei 272^0 C.

Analyse: 0,1794 g Substanz, im Toluolbade getrocknet, gaben 0,1098 g AgBr.

Ber. für $C_{13}H_{13}(CH_3)N_2OBr$. Gef.
Ber. 25,89 % 26,04 %

Mit Jodkali in wässeriger Lösung setzte sich das Bromsalz um; es fiel die schwerer lösliche Jodmethylverbindung. Das Jod wurde darin durch das Auftreten violetter Dämpfe mit conc. H_2SO_4 nachgewiesen; auch liess es sich aus der Verdünnung mit H_2O durch Chloroform ausschütteln.

Mit Natriumpikrat erfolgte Umsetzung zu einem nicht gerade leichtlöslichen Pikrat, das sich in feinen gelben Nadeln abschied.

Auch Kaliumnitrat war für eine Umsetzung mit Brommethylharmalin brauchbar. Da bei einfacher Mischung der heissen Lösungen kein bromfreies Produkt erzielt wurde (Beilstein'sche Probe, Silbernitratreaktion), kochte ich einige Minuten lang und liess dann erkalten. — Das salpetersaure Methylharmalin kristallisiert in feinen, weichen Nadeln von hellgelber Farbe. Es ist nur sehr schwer durch mehrfaches Umkristallisieren frei von salpetersaurem Alkali zu erhalten. Wegen seiner Schwerlöslichkeit in verdünnter Salpetersäure ist es zweckmässig, einige Tropfen der Säure zur besseren Abscheidung hinzuzufügen.

Darstellung des Methylharmalins aus dem bromwasserstoffsaurem Salz.

Zum Abspalten der Bromwasserstoffsäure wurde Baryumhydroxyd gewählt, analog der Darstellung aus der Jodverbindung. Ich löste das Salz in einer reichlichen Menge Wasser und erhitzte vorsichtig acht Minuten lang. Nach dem Erkalten extrahierte ich mit Aether, trocknete die ätherische Lösung kurze Zeit mit Na_2SO_4 und verdampfte schliesslich das Lösungsmittel rasch. Es blieb ein fast farbloses Produkt, das jedoch grosse Neigung zeigte,

am Licht rotbraune Färbung anzunehmen. Das Reinigen durch Umkristallisieren aus Aether war ziemlich schwierig; doch gelang es, ein Präparat vom erforderlichen F. P. 162° zu erhalten.

Versuch einer Darstellung von Methylharmalin auf anderem Wege.

a) mit Dimethylsulfat:

0,2 g Harmalin und 0,4 g Na_2CO_3 wurden in feingepulvertem Zustande gemischt und mit 2 g Dimethylsulfat versetzt. 24 Stunden blieb die Masse bei Eiskühlung und unter öfterem Durchschütteln stehen. Dann fügte ich zur Zerstörung des Dimethylsulfates H_2O hinzu und erwärmte gelinde. Nach Zugabe von Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion wurde ausgeäthert. Die mit Na_2SO_4 getrocknete ätherische Lösung hinterliess beim Verdunsten gelblichen Firnis mit undeutlichen kleinen Kristallen. Die Umwandlung in Methylharmalin schien nur unvollkommen zu sein.

b) mit CH_3OH im Rohr:

2 g reines, salzsaures Harmalin wurden zusammen mit 6 g Methylalkohol im Bombenrohr 1½ Stunden auf 110° erhitzt. Die dunkelgelbe Flüssigkeit schied nach einigem Stehen Kristalle ab, die nadelförmig waren und das ganze Lösungsmittel durchsetzten. Diese wurden abfiltriert und mit wenig methylalkoholischem Aether gewaschen. Sie zeigten bald an der Oberfläche Bräunung. Die wässerige Lösung wurde mit Alkali versetzt und ausgeäthert. Im mikroskopischen Bilde zeigten sich breitere Einzelkristalle und die charakteristischen farnkrautähnlichen Bildungen des Harmalins als Rückstand nach dem Verdampfen des Aethers. Der F. P. lag bei 228°; vorher trat Erweichen ein. Es lag anscheinend ein Gemenge von Harmalin und Methylharmalin vor, das grösstenteils aus Harmalin bestand.

Bei weiteren Versuchen wurde die Temperatur auf 130^0 und 150^0 erhöht. Das Reaktionsprodukt war eine dunkelbraune Flüssigkeit, aus der sich jedoch keine Kristalle abschieden. Eine nähere Untersuchung, wie oben geschildert, ergab wieder ein allzu grosses Vorherrschen des Harmalins.

Zur Kenntnis des Nitroharmalins.

Darstellung des Nitroharmalins und Untersuchung der Mutterlauge.

Fritzsche gewann das Nitroharmalin zuerst, indem er eine alkoholische Lösung von Harmalin mit verdünnter Salpetersäure erwärmte. Später änderte er die Vorschrift und liess essigsaures Harmalin in Salpetersäure vom spez. Gew. 1,12 einfliessen; er machte ferner Versuche mit Salpetersäure von höherem spez. Gew., scheint aber auch dann noch harzige Beimengungen erhalten zu haben, wie die etwas umständliche Reinigung der Base über das salzsaure Salz vermuten lässt. Ich gewann ein gutes Präparat, indem ich folgendermassen verfuhr:

10 g Harmalin wurden fein gepulvert und mit 300 ccm Salpetersäure vom spez. Gew. 1,15 bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. In der Regel scheidet sich etwas schwerlösliches, salpetersaures Harmalin ab, für dessen rasches Lösen durch Erwärmen auf dem Wasserbade man Sorge tragen muss. Bald durchsetzen die ganze Flüssigkeit dichte Kristallmassen von salpetersaurem Nitroharmalin, die alsbald abgenutscht werden. In heissem Wasser gelöst, liefern sie auf Zusatz von Ammoniak die freie Base in reichlicher Menge. Zum Umkristallisieren des Nitroharmalins verwendete ich Benzol mit einem geringen Zusatz von Holzgeist und erhielt büschlig angeordnete, orangefarbene Prismen.

Aus der ersten wässerigen Mutterlauge, die vom salpetersauren Nitroharmalin getrennt und mit NH_3 schwach

alkalisch gemacht wurden, fielen nach einigem Stehen gelatinöse Produkte, die von O. Fischer oft bei früheren Versuchen ähnlich erhalten wurden und höchstwahrscheinlich Polynitrokörper sind. Aus dem Filtrat hiervon schied sich nach dem Ansäuern ein schön hellgelbes Produkt ab, das sich aus heissem Wasser gut umkristallisieren liess. Die feinen Nädelchen erschienen nach dreimaligem Umkristallisieren in der Flüssigkeit fast farblos. — Bei 190° färbte sich die Substanz dunkel, bei 250° trat Zersetzung unter Entwicklung von CO_2 ein. Es sind dies aber Merkmale, die darauf schliessen lassen, dass die von Chr. Buck beschriebene Nitroapoharmincarbonsäure vorlag. Für eine Analyse war leider nicht genug Material vorhanden.

Das Filtrat von der Nitroapoharmincarbonsäure wurde nun ausgeäthert. Der mit Glaubersalz getrocknete Aether hinterliess beim Verdampfen einen gelben, salbenartigen Rückstand, der beim Reiben fester wurde. Aus einer Lösung der Substanz in Alkohol schied sich nichts ab; daher nahm ich mit Ammoniak auf, erhitzte die gelbe Flüssigkeit eine Zeitlang mit Tierkohle, filtrierte und gab Salzsäure zu. Es bildete sich ein flockiger Niederschlag, der nach öfterem Umkristallisieren aus heissem Wasser fast farblos wurde und aus feinen Nädelchen bestand, die den F. P. 189° scharf zeigten. Jedenfalls lag Nitranissäure vor.

Die entätherte Flüssigkeit setzte nach dem Eindampfen und längerem Stehenlassen braune Flocken ab, die sich durch Umkristallisieren reinigen liessen und den F. P. 250° aufwiesen.

Die Bildung von Harminsäure wurde nicht beobachtet.

Oxydation von Nitroharmalin mit HNO_3.

Zum Vergleich mit dem vorausgehenden Versuch wurde eine Oxydation des Nitroharmalins mit Salpetersäure vorgenommen.

2 g Nitroharmalin erhitzte ich mit einem grossen Ueberschuss von HNO_3 (spez. Gew. 1,15) am Rückflusskühler. Nach eineinhalbstündigem Erhitzen hatte sich die Lösung stark aufgehellt. Nachdem etwas eingedampft war, übersättigte ich die Flüssigkeit heiss mit NH_3, wobei ein schmutzig gelber Niederschlag fiel. Dieser wurde abfiltriert, getrocknet, zur Reinigung in HCl gelöst und nach dem Filtrieren wieder heiss mit NH_3 gefällt. Das so erhaltene Produkt war von schwefelgelber Farbe und konnte gut aus Alkohol umkristallisiert werden.

So erhielt ich schön ausgebildete hellgelbe Nadeln, zu Büscheln vereinigt. Der Zersetzungspunkt lag bei 204°. Es war also bei der Oxydation Nitroharmin gebildet worden; denn Nitroharmalin zersetzt sich bereits bei 120°.

Aus der Mutterlauge schieden sich beim Neutralisieren gelatinöse Flocken ab, die getrocknet beim Erhitzen im Glührohr unter Entwicklung nitroser Gase verpufften und wohl identisch mit den im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Polynitrokörpern waren.

Die schliesslich zurückbleibende, noch dunkelgefärbte Flüssigkeit wurde nach dem Ansäuern stark eingedampft; doch war nichts Brauchbares mehr zu gewinnen.

Oxydation des Nitroharmalins mit $KMnO_4$.

1 g Harmalin wurde mit Verwendung der vierfachen Menge Kaliumpermanganat in saurer Lösung oxydiert. Die Oxydationsflüssigkeit ätherte ich aus, trocknete das Lösungsmittel gut mit Na_2SO_4 und erhielt schliesslich beim Verdampfen ein gelbes Oel. Dies wurde in NH_3 gelöst und heiss verdünnte Schwefelsäure zugegeben. Der entstehende Niederschlag war jedoch schwarz und für weitere Verarbeitung ungeeignet.

Da jedoch der Braunstein noch Substanz zu enthalten schien, kochte ich ihn nach dem Trocknen 3 Stun-

den lang am Rückflusskühler mit absolutem Alkohol aus. Das Filtrat konzentrierte ich und gab solange Wasser hinzu, bis eine Trübung eintrat, die ich durch Erwärmen wieder aufhob. Beim Erkalten schieden sich gelbliche Flocken ab, die durch den F. P. 204° als Nitroharmin erkannt wurden.

Acetyl-nitro-harmalin.

$(CH_3CO)(NO_2)C_{13}H_{12}N_2O$.

Nitroharmalin liefert eine Acetylverbindung, die in folgender Weise erhalten wurde:

1 g Nitroharmalin löste ich in der zehnfachen Menge Essigsäure-Anhydrid und erwärmte kurze Zeit gelinde auf dem Wasserbade. Nach Verdünnen mit Wasser und Zerstörung des Anhydrides durch längeres Schütteln sammelte ich den flockig-kristallinischen Niederschlag, der orangerote Farbe hatte, auf der Nutsche und wusch gründlich mit Wasser nach.

Das auf dem Wasserbade getrocknete Produkt war in den gebräuchlichen Solventien ziemlich schwerlöslich. Umkristallisiert wurde aus Methylalkohol, wobei ein Teil jedoch, der hellgelbe Farbe hatte, zurückblieb. Aus der orangerot gefärbten Lösung kristallisierten prächtig goldglänzende Blättchen, die meist büschelig angeordnet waren, und nach weiterem Umkristallisieren den F. P. 181° zeigten, wobei jedoch teilweise Zersetzung eintrat. In Lösung neigte das Produkt leicht zum Verschmieren. Nach zweistündigem Trocknen im Toluolbade ergab die Substanz bei der Analyse: Berechnet auf $(CH_3CO)(NO_2)C_{13}H_{12}N_2O$:

0,1595 angew. Menge lieferten 20 ccm N bei 20° C und 739 mm Druck.

	Ber.:	Gef.:
N:	13,98%	14,27%.

CH-Bestimmung: I) 0,1658 angew. Menge lieferten 0,0798 H_2O und 0,3587 CO_2.

II) 0,1787 angew. Menge lieferten 0,0830 H_2O und 0,3878 CO_2.

	Ber.:	Gef.:
C:	59,77%	I) 59,04%
		II) 5,19%
H:	4,98%	I) 5,38%
		II) 59,19%.

Die in Methylalkohol schwerer lösliche hellgelbe Substanz löste sich in Aether, Benzol, Petroläther auch nur wenig, leichter jedoch in Alkohol, Chloroform, noch besser in Aceton. Aus einem Alkohol-Benzolgemisch, sowie auch aus Aceton kristallisierten mikroskopisch kleine, gut ausgebildete Prismen büschelförmig gruppiert. Der F. P. der gereinigten Substanz liegt bei 233°. In verdünnter Salzsäure ist sie unlöslich, wird jedoch von conc. Salzsäure aufgenommen. Nach einigem Stehen scheidet sich aus der Lösung ein weisses Salz ab; der bei 183° schmelzende Stoff zeigt analoges Verhalten. — Von der hellgelben Substanz entsteht immer nur sehr wenig; bei weiteren Versuchen wurde beobachtet, dass eine Abscheidung bereits während des Acetylierens eintritt. Wenn sofort abgenutscht wird, kann man den grössten Teil ziemlich rein erhalten. Nach dem Umkristallisieren der 2½ Stunden im Toluolbade getrockneten Substanz ergab die Analyse:

0,1589 angew. Menge lieferten 19 ccm N bei 18° C und 742 mm Druck, d. s. 13,69% N.

Benzoylnitroharmalin.

$(C_6H_5CO)(NO_2)C_{13}H_{12}N_2O$.

Es war nach Kenntnis des Acetylnitroharmalins zu erwarten, dass auch eine beständige Benzoylverbindung der Base existieren würde. Zur Darstellung verfuhr ich folgendermassen:

1 g Nitroharmalin wurde in wenig Pyridin gelöst. Unter zeitweisem Kühlen erfolgte Zugabe von 3 g Benzoylchlorid. Ein faserig-kristallines Produkt schied sich ab, das wohl zum grössten Teile aus salzsaurem Pyridin bestand. Auf Zusatz von viel Wasser trat Verschmierung ein und zwar liessen sich nach mehreren Versuchen auch keine besseren Bedingungen anfinden, es gänzlich zu verhüten. Das Reaktionsprodukt haftete fest an den Wänden des Kolbens und wurde durch mehrmaliges Abspülen mit Wasser gewaschen. Nach längerem Stehenlassen in der Kälte trat Festerwerden ein, jedoch ohne dass sich Kristalle bildeten. In Methylalkohol mit Zusatz von etwas Benzol wurde die Substanz unter gelindem Erwärmen gelöst. Aus der dunkelrotbraunen Flüssigkeit schied sich ein körnig-kristallinisches Produkt ab, das, mikroskopisch betrachtet, aus Aggregaten honiggelber, prismatischer Kristalle bestand. Nach zweimaligem Umkristallisieren schmolz die Substanz bei 225°. Eine Verunreinigung mit den feinen, glänzenden Nädelchen von Benzoesäure liess sich gut durch Behandeln mit Aether beseitigen.

Oxydationsversuche mit Harmalin.

Es wurde zunächst versucht, Harmalin, in Xylol gelöst, bei Siedetemperatur mit Quecksilberoxyd zu oxydieren; mehrstündiges Erhitzen jedoch führte nicht zum Ziele; Harmalin blieb unverändert.

Ferner liess ich Merkuriacetat im Ueberschuss auf alkoholisch-essigsaure Lösung von Harmalin einwirken. Die Flüssigkeit wurde bei längerem Erhitzen dunkler, doch blieb die Abscheidung des Merkurosalzes fast ganz aus, sodass die Oxydation auf diesem Wege nicht möglich war. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass unter dem Einfluss des Quecksilbersalzes die Fluoreszenz vollkommen schwindet.

Besser gelang ein Versuch mit Natriumchromat in folgender Weise: 10 g Harmalin wurden in 25 g verdünnter Schwefelsäure gelöst und dann mit Wasser bis auf etwa 200 g verdünnt. Unter Erhitzen auf dem Wasserbade gab ich tropfenweise eine konzentrierte Natriumchromatlösung hinzu. Bald nahm die dunkelgelbe Flüssigkeit grüngelbe Farbe an. Allmählich, als mit freier Flamme stärker erhitzt wurde und die Masse ins Sieden kam, trat starkes Schäumen ein; es sonderte sich zunächst als dünner Schaum, dann als dichter Niederschlag ein unlösliches Produkt ab, zumal nach Zugabe von Chromat im Ueberschuss.

Nach dem Erkalten untersuchte ich das kristallinische Produkt und erkannte es als chromsaures Harmalin ($C_{13}H_{14}N_2O$. H_2CrO_4). Wesentliche Oxydation schien noch nicht stattgefunden zu haben. Eine Probe behandelte ich mit Eisessig, erzielte aber keine Veränderung der Harmalinfluoreszenz. Jedoch löste sich das Salz vollständig in verdünnter Schwefelsäure beim Erwärmen und liess bald die violette Harminfluoreszenz beim Verdünnen erkennen. Den gesamten Niederschlag nutschte ich darauf ab und trug die noch feuchte Masse in heisse verdünnte Schwefelsäure ein, wobei ich jedoch zu starkes Erhitzen vermied. Um nun bei Isolierung der Base eine Bildung der grünen Modifikation des Chromhydroxyds hintanzuhalten, filtrierte ich die saure Lösung noch heiss in überschüssiges, wässeriges Ammoniak. Es fiel Harmin als weissliches Kristallmehl sofort aus, während Chrom mit violettroter Farbe gelöst blieb. Der Niederschlag wurde sofort abgesaugt und mit schwach ammoniakhaltigem Wasser gewaschen, bis das Filtrat farblos ablief. Nach dem Trocknen auf dem Wasserbade, dann über H_2SO_4 wog das Rohprodukt 9 g. Umkristallisiert wurde aus Methylalkohol, entfärbt mit Tierkohle. Eine geringe Menge Chromhydroxyd blieb ungelöst. Das in

schönen farblosen Nädelchen erhaltene Harmin hatte den richtigen F. P. 258°. Die Ausbeute betrug etwas über 70%.

Harmalinsulfonsäure.

$C_{13}H_{13}N_2O(SO_3H)$

Zur Harmalinsulfonsäure gelangte ich bei Versuchen über die Oxydation von Harmalin im Sonnenlicht. Es war nach O. Fischers Beobachtungen eine Umwandlung in Harmin wahrscheinlich gemacht worden.

In 3 Erlenmeyer-Kölbchen brachte ich je 0,5 g Harmalin und löste das Alkaloïd 1) in Essigsäure, 2) in verdünnter Schwefelsäure (1:5), 3) in konzentrierter Schwefelsäure (mit 10% Wasser). Während nach siebenstündiger Belichtung durch die Sonne bei Probe 1 und 2 keine Veränderung eintrat (auch nach tagelanger Einwirkung nicht), gab Probe 3 beim Verdünnen mit Alkohol himmelblaue Fluoreszenz und Abscheidung einer weisslichen Substanz.

Um zu prüfen, ob das Sonnenlicht bei dem Prozess unbedingt notwendig ist, liess ich eine wie 3 hergerichtete Probe im Dunkeln stehen. Hier erreichte ich die himmelblaue Fluoreszenz erst nach 2 Tagen.

Bereits in Ber. 18 hatte O. Fischer erwähnt, dass Harmalin mit conc. H_2SO_4 eine Sulfonsäure gebe; doch wurde die Verbindung damals nicht weiter untersucht.

Die Abscheidung des Produktes lässt sich durch Aether vollkommen gestalten. In Wasser ist es sehr schwer löslich, doch bei Verwendung grosser Mengen kann man es umkristallisieren und in sehr feinem Zustande gewinnen. Nach dem Trocknen bildet die Substanz schwachgelbe Nädelchen. Für sich im Reagensglase erhitzt, verkohlt sie unter Entwicklung knoblauchartig riechender Dämpfe und Bildung eines weissen Sublimates. Nach dem Erkalten wurde Alkohol zugefügt. Mit

einem Tropfen HCl trat dann die mehr violettblaue Harminfluoreszenz ein.

Die Schwefelbestimmung nach Carius ergab: 0,1819 angew. Substanz lieferten 0,1408 g $BaSO_4$.

	Ber.:	Gef.:
S:	10,90%	10,63%.

Harmalinsulfonsäure bildet mit Alkalien leichtlösliche Salze, die sonst keine besonderen Charakteristica aufweisen. Das Baryumsalz ist in Wasser ziemlich leicht löslich.

In wässerigem Ammoniak löst sich Harmalinsulfonsäure beim Erwärmen mit gelbbrauner Farbe. Als ich das überschüssige Ammoniak wegzudampfen versuchte, schieden sich in der Hitze feine goldgelbe rhombische Blättchen aus, trotzdem noch NH_3 vorhanden war. Ausser der etwas abweichenden kristallinen Beschaffenheit liessen sich bei dem Produkt keine Unterschiede von Harmalinsulfonsäure feststellen. In NH_3 und Alkalien löste es sich leicht, auch in conc. Mineralsäuren, nicht vollständig jedoch in Eisessig. Mit KOH trat keine Entwicklung von NH_3 ein; Ammonsalz konnte also nicht vorliegen. — Die Mutterlaugen schieden beim Erkalten noch mehr ab. Es ist wohl eine sehr geringe Beständigkeit des Ammonsalzes in der Hitze anzunehmen.

Zur Ausführung einer Alkalischmelze wurden 3 g KOH mit geringem Zusatz von Wasser im Silbertiegel geschmolzen und 1 g feingepulverte Harmalinsulfonsäure nach und nach eingetragen. Unter leichtem Schäumen entwich SO_2. Nach einer halben Stunde sank die Masse zusammen und wurde dunkler. — Bis zum Festwerden rührte ich und löste die Schmelze nach dem Erkalten in Wasser. Auf Zusatz von Essigsäure fiel ein gelber Niederschlag, der Aussehen und Eigenschaften der Harmalinsulfonsäure aufwies. — Bei einem anderen Versuch wurde 1 Stunde lang geschmolzen. In der alkalischen Lösung

blieben wenige helle Flocken als Rückstand. Aus der essigsauren Lösung liessen sich durch Aether nur geringe Mengen eines weisslichen Produktes isolieren, das für weitere Untersuchungen nicht geeignet war.

Darstellung des Acetylharmalins und der Base $C_{15}H_{18}N_2O_3$.

Zur Darstellung des Acetylharmalins übergiesst man 5 g sehr fein gepulvertes Harmalin in einem kleinen Kölbchen mit 25 g frischem Essigsäureanhydrid und erwärmt äusserst vorsichtig nur kurze Zeit auf dem Wasserbade. Sobald alles gelöst ist, wird rasch unter fliessendem Wasser abgekühlt, wobei der grösste Teil des Acetylharmalins sich bereits als körniges, gelbweisses Produkt abscheidet, das man durch Abnutschen vom überschüssigen Anhydrid trennt und mit wenig kaltem Wasser wäscht.

Die so gewonnene Acetylverbindung wird in etwa 300 ccm Wasser fein verteilt und auf dem Wasserbade erwärmt. Allmählich gibt man Salzsäure zu bis vollständige Lösung erfolgt. Die Farbe geht nach kurzer Zeit in Grün, schliesslich in Blau über. Dann filtriert man heiss, lässt etwas erkalten und versetzt mit einem geringen Ueberschuss von Ammoniak. Die Flüssigkeit trübt sich milchig und scheidet, zumal beim Reiben der Gefässwand mit einem Glasstab, weisse Nädelchen ab, die den F. P. 164° zeigen.

In dem überschüssigen Essigsäureanhydrid ist meist noch ein Teil des Acetylharmalins gelöst. Man gibt daher Wasser zu, dampft ein und behandelt wie oben mit Salzsäure. Zur vollständigen Reinigung ist jedoch Kochen der Lösung mit Tierkohle erforderlich.

Die Umwandlung in die Base $C_{15}H_{18}N_2O_3$ erfolgt auch mit Essigsäure; jedoch ist mehr Zeit hierfür erforderlich und harzige Produkte bilden sich leichter.

Die Molekulargewichtsbestimmung der Base ergab:

0,1784 resp. 0,2710 Substanz bewirkten in Aceton eine Siedepunktserhöhung von 0,092° resp. 0,127°.

Berechnet ($C_{15}H_{18}N_2O_3$): 274,1,

Gefunden: 206 resp. 226.

Mithin entspricht die Molekülgrösse der einfachen Formel $C_{15}H_{18}N_2O_3$.

Vorliegende Arbeit wurde S.-S. 1909 bis S.-S. 1910 am hiesigen kgl. chemischen Universitätsinstitut im Privatlaboratorium des Herrn Professor Dr. Otto Fischer ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer möchte ich auch an dieser Stelle für die liebenswürdige Unterstützung, die Ueberlassung des wertvollen Materials und für das wohlwollende Interesse an meinen Studien den herzlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Ich, Otto, Friedrich, Walter Boesler wurde am 8. Juli 1882 in Graudenz, Westpreussen, als Sohn des Kaufmannes Eugen Boesler und seiner Ehefrau Marie, geb. Lentz, geboren, bin protestantischer Konfession und besitze die preussische Staatsangehörigkeit. In Danzig besuchte ich das humanistische Städtische Gymnasium und widmete mich mit dem Zeugnis für Obersekunda 1899 dem Apothekerberuf. Mai 1907 erwarb ich mit bestandener pharmazeutischer Staatsprüfung in Erlangen die Approbation. Darauf studierte ich weiter Chemie und bestand das chemische Verbandsexamen. Nach zwei Semestern in Berlin erlangte ich März 1909 an der Oberrealschule zu Graudenz das Zeugnis der Reife. Seit S.-S. 1909 war ich in Erlangen mit Abfassung vorliegender Arbeit beschäftigt.